

**PERBANDINGAN MUTU FISIK DAN PROFIL DISOLUSI  
TABLET GLIBENKLAMIDA MERK DAGANG DAN  
GENERIK**

**MAKALAH**



**Oleh :**

**ANITA EDYANINGRUM  
K 100040039**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2013**

**COMPARISON PHYSICAL PROPERTIES AND DISSOLUTION  
PROFILE GLIBENCLAMIDE TABLETS TRADEMARK AND  
GENERIC PRODUCT**

**PAPER**



**Created by :**

**ANITA EDYANINGRUM  
K 100040039**

**PHARMACY FACULTY  
MUHAMMADIYAH UNIVERSITY SURAKARTA  
SURAKARTA  
2013**

## PENGESAHAN MAKALAH

### PERBANDINGAN MUTU FISIK DAN PROFIL DISOLUSI TABLET GLIBENKLAMIDA MEREK DAGANG DAN GENERIK

Oleh :  
ANITA EDYANINGRUM  
K 100 040 039

Telah disetujui dan disahkan pada :

Hari : SENIN

Tanggal : 4 MARET 2013

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Dekan,

  
Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.

Penguji I



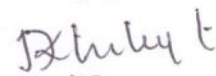
Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Pembimbing Utama



DR. TN. Saifullah S, M.Si., Apt

Penguji II



Ika Trisharyanti DK, M.Farm., Apt

Pembimbing Pendamping



Suprpto, S.Si., Apt

Mahasiswa



Anita Edyaningrum

## PERBANDINGAN MUTU FISIK DAN PROFIL DISOLUSI TABLET GLIBENKLAMID MERK DAGANG DAN GENERIK

Anita Edyaningrum\*, T.N Saifullah S\*\*, Suprpto\*

\*Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

\*\*Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

### ABSTRAK

Glibenklamida merupakan suatu antidiabetika oral yang banyak digunakan pada pengobatan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) ringan sampai sedang. Produk generik glibenklamid harganya jauh lebih rendah daripada produk merk dagang. Glibenklamida merupakan obat dengan BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas 2, dimana laju pelepasan glibenklamida menjadi tahap penentu absorpsi obat. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan mutu fisik dan profil disolusi tablet glibenklamida generik dan merk dagang.

Metode penelitian ini adalah non eksperimental dengan rancangan acak pola searah. Pada penelitian ini menggunakan 2 produk generik dan 3 produk merk dagang. Setiap produk diuji sifat fisik dan profil disolusi. Evaluasi disolusi menggunakan parameter  $Q_{45}$ ,  $DE_{45}$  dan faktor kemiripan ( $f_2$ ). Data yang diperoleh dibandingkan dengan Farmakope Indonesia edisi III, edisi IV dan kepustakaan lain yang sesuai, setelah itu dilanjutkan dengan uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* yang dilanjutkan dengan uji Anava satu jalan kemudian dilanjutkan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua produk generik dan produk merk dagang telah memenuhi persyaratan yang ditentukan, baik uji mutu fisik tablet maupun uji disolusi. Harga  $Q_{45}$  untuk produk generik A dan B yaitu 139,70% dan 143,47%, untuk produk merk dagang C, D dan E yaitu 154,56%, 153,68% dan 144,26%. Harga  $DE_{45}$  pada produk generik A dan B yaitu 77,40% dan 81,23%, untuk produk merk dagang C, D dan E yaitu 87,18%, 88,06% dan 78,43%. Hasil uji faktor kemiripan ( $f_2$ ) untuk beberapa produk yang menunjukkan ekivalensi yaitu produk merk dagang D sebagai produk inovator dengan produk generik A, B dan produk merk dagang C, E sebagai produk uji yaitu 52,32; 57,00; 57,97; 50,96. Hasil statistik untuk  $DE_{45}$  menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara produk generik dengan produk merk dagang.

Kata kunci : glibenklamid, disolusi, produk generik, produk merk dagang.

## COMPARISON PHYSICAL PROPERTIES AND DISSOLUTION PROFILE GLIBENCLAMIDE TABLETS TRADEMARK AND GENERIC PRODUCT

### ABSTRACT

Glibenclamide is an antidiabetic oral that is used to *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) healing in minor to medium level. Generic product glibenclamide price is much more cheaper than other product. Glibenclamide is a drug with BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) class 2, where release rate of glibenclamide be a determinant step of drug absorption. The purpose of this research is to compare the differences in term physical quality and dissolution profile glibenclamide generic and trademark.

This method is a non experimental with one-way random pattern. This method use 5 glibenclamide tablets product which is different, there are 2 generic products and 3 trademark. Every product is tested its physical characteristic and dissolution profile. Dissolution evaluation used  $Q_{45}$ , *dissolution efficiency* and similarity factor ( $f_2$ ). Data which is got was compared with third edition of Pharmacope Indonesia, fourth edition and other appropriate literature, after that is continued with *Kolmogorov-Smirnov* statistic test, then continued by one-way Anava test and finally by t-test with 95% level of significance.

The result of the research show that every generic product and trademark have fulfilled standart requirement, either physical quality or dissolution test.  $Q_{45}$  value of generic product A and B are 139,70% and 143,47%, respectively and trademark C, D and E are 154,56%, 153,68% and 144,26%. While  $DE_{45}$  value of generic product A and B are 77,40% and 81,23%, respectively and

trademark C, D and E are 87,18%, 88,06% and 78,43%. The result of similarity factor ( $f_2$ ) for several product showed equivalence that is D trademark product as innovator product with A and B generic product and C,E trademark as tasted product that is 52,32; 57,00; 57,97; 50,96. Statistical result shows that there is significant difference between generic product and trademark.

Keywords : glibenclamide, dissolution, generic product, trademark.

## PENDAHULUAN

Secara internasional obat hanya dibagi menjadi 2 yaitu obat paten dan obat generik. Obat paten adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun. Selama 20 tahun itu perusahaan farmasi tersebut memiliki hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang dimaksud. Perusahaan lain tidak diperkenankan untuk memproduksi dan memasarkan obat serupa kecuali jika memiliki perjanjian khusus dengan pemilik paten. Setelah obat paten berhenti masa patennya, obat paten kemudian disebut sebagai obat generik (*generik = nama zat aktifnya*).

Masyarakat mengira bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan obat bermerk. Harganya yang terbilang murah membuat masyarakat tidak percaya bahwa obat generik sama berkualitasnya dengan obat bermerk (Idris dan Widjajarta, 2006). Pembuat obat generik tidak perlu menanggung biaya yang tinggi untuk riset yang mendalam karena pembuat obat bermerk sebelumnya telah melakukannya, sehingga harga obat generik bisa lebih murah. Harga obat bermerek atau obat paten bisa sepuluh kali lipat harga obat generik. Karena obat bermerek serta obat paten memiliki biaya operasional tinggi dari biaya kemasan hingga biaya promosi. Penetapan harga obat generik sepenuhnya ditentukan pemerintah. Sementara harga obat bermerek dan paten masih diserahkan pada mekanisme pasar karena di Indonesia belum ada mekanisme regulasi harga obat. Sebelum dipasarkan obat generik akan melalui berbagai uji, seperti uji BA (bio-availabilitas) dan uji BE (bio-ekuivalensi). Uji BA dan BE ini memang dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat bermerek dan obat paten. Artinya, isi kandungan obat generik dengan obat bermerek sama saja hanya kemasannya saja yang berbeda. Sementara khasiat dan efek sampingnya pun tidak berbeda (Anwar, 2010).

Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Non-Proprietary Names*) dari WHO untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Nama generik ditempatkan sebagai judul dari monografi sediaan-sediaan obat yang mengandung nama generik obat tersebut sebagai zat tunggal (Anonim, 1989). Contoh obat generik antara lain Paracetamol, Gliserilguaiakolat, Dekstrometorfan, Difenhidramin, Chlorpheniramin maleat, Amoksisilin, Eritromisin, Gentamisin dan lain - lain.

Obat bermerk adalah obat yang diberi merk dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya. Setelah habis masa patennya, obat yang dulunya paten dengan merk dagangnya kemudian masuk ke dalam kelompok obat generik bermerk atau obat bermerk (Idris dan Widjajarta, 2006). Contoh dari obat merk dagang antara lain Corifam®, Salbron®, Brondilex®, Amoxan® dan lain-lain.

Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya. Hubungan kecepatan disolusi invitro dan biavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (*invitro – invivo correlation*)(Sulaiman, 2007).

Glibenklamida merupakan derivat-klormetoksi yaitu merupakan obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemiknya yang kira-kira 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida (Tjay dan Rahardja, 2002). Beberapa industri farmasi yang memproduksi merk dagang Glibenklamida antara lain Gliseta®, Harmida®, Samclamide®, Semi Gliceta® dan lain-lain (Anonim, 2000).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) Glibenklamida merupakan obat yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi yaitu masuk kelas II (Anonim, 2008). Pada kelas II yaitu obat yang mempunyai kelarutan rendah-permeabilitas tinggi maka kecepatan absorpsi obat tersebut ditentukan/ dibatasi oleh tahapan kecepatan disolusi obat tersebut dalam cairan ditempat obat diabsorpsi (Sulaiman, 2007).

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

#### **Alat**

Alat-alat yang digunakan selama proses penelitian adalah: neraca analitik (Ohaus, AU 264), jangka sorong, *hardness tester* (Vanguard, YD-1), *friability tester* (Hanyoung, GX4), *disintegration tester* (LIJ-3), *dissolution tester* (RC-6D), spektrofotometer UV Genesys 10.

#### **Bahan**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah : Glibenklamida murni diperoleh dari PT. Ifars Pharmaceutical, Surakarta, 2 macam tablet Glibenklamida generik (obat A dan obat B), 3 macam tablet glibenklamida merk dagang (obat C, obat D dan obat E), metanol (derajat farmasi), asam klorida 37% (derajat farmasi).

### **Jalannya Penelitian**

#### **Uji Mutu Fisik Tablet**

##### **Keseragaman Bobot**

Tablet tidak bersalut memenuhi syarat-syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B. berikut: ditimbang 20 tablet, dan dihitung bobot rata-rata tablet, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B, jika tidak mencukupi 20 tablet dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang.

**Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Anonim, 1979)**

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg – 150 mg	10 %	20 %
150 mg – 300 mg	7,5 %	15 %
Lebih dari 300 mg	5 %	10 %

**Kekerasan Tablet**

Alat yang digunakan adalah *hardness tester*. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal, diputar skrup pada ujung lain sehingga tablet tertekan. Pemutaran dihentikan sampai tablet pecah. Tekanan tablet dibaca pada skala. Dilakukan percobaan sebanyak 5 kali dan dihitung puratanya.

**Kerapuhan Tablet**

Alat yang digunakan *friability tester*. Kerapuhan dinyatakan sebagai masa partikel yang dilepas dari tablet akibat beban pengisi mekanis. Kerapuhan tablet yang baik tidak lebih dari 1% (Parrott, 1971). Dua puluh tablet di bebasdebukan, ditimbang seksama. Tablet dimasukkan kedalam friabilator, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dibebasdebukan dan ditimbang kembali. Persentase penyusutan bobot tablet menyatakan nilai kerapuhannya.

**Ketebalan Tablet**

Alat yang digunakan adalah jangka sorong. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal, digerakkan jangka sorongnya hingga menyentuh tablet, kemudian ketebalan tablet dibaca pada skala. Dilakukan percobaan sebanyak 5 kali dan dihitung puratanya.

**Diameter Tablet**

Diameter tablet tidak lebih dari 3X dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tebal tablet (Anonim, 1979). Alat yang digunakan adalah jangka sorong. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi horizontal, digerakkan jangka sorongnya hingga menyentuh tablet, kemudian diameter tablet dibaca pada skala. Dilakukan percobaan sebanyak 5 kali dan dihitung puratanya.

**Waktu Hancur Tablet**

Lima tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada *disintegration tester*, tabung dimasukkan kedalam bejana yang telah diisi air bersuhu  $37^{\circ}\text{C}$ , tinggi air tidak kurang dari 15 cm sehingga tabung dapat turun naik dengan jarak 7,5 cm. Pada kedudukan tertinggi lempeng kasa tepat pada permukaan air dan pada keadaan terendah mulut tabung tepat diatas permukaan air. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada lagi bagian yang tertinggal di atas kasa. Waktu hancur dicatat dengan *stop watch*.

**Pembuatan HCl-metanol 0,1N**

Larutan HCl 37% diambil sebanyak 8,5 ml pelan-pelan dimasukkan dalam labu takar 1000 ml, kemudian didinginkan dengan metanol sampai tanda dan dikocok sampai tercampur sempurna (Anonim, 1995).

**Penentuan panjang gelombang serapan maksimum**

Lebih kurang 10,0 mg Glibenklamida ditimbang secara seksama lalu dilarutkan dalam asam klorida metanol 0,1 N sampai 100,0 ml, dikocok sampai benar-benar larut. Larutan induk

diambil sebanyak 5,0 ml dan diencerkan dengan asam klorida metanol 0,1 N sampai 10,0 ml kemudian larutan ini diukur serapannya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 260-350 nm, kemudian panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum yang disebut dengan panjang gelombang serapan maksimum.

#### **Pembuatan kurva baku glibenklamid**

Dari larutan induk dibuat seri kadar dengan mengambil 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml dan 9 ml. Diencerkan sampai 10,0 ml dengan asam klorida metanol 0,1 N. Setelah itu larutan dibaca dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum, serapan yang didapat dari masing-masing pengenceran diplotkan dengan kadar dan dibuat kurva dengan persamaan garis dan regresi linier.

#### **Uji Keseragaman Kadar**

Penetapan kadar dikerjakan dengan cara memilih tidak kurang 30 tablet secara acak, kemudian diambil 10 tablet dan ditentukan kadarnya satu per satu. Timbang satu tablet digerus halus dan dicampur sampai homogen, kemudian ditambah dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 N dan disentrifus. Ulangi sampai tiga kali, tiap kali dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 N. Kumpulan ekstrak ditambah asam klorida metanol 0,1 N sampai 100,0 ml. Serapannya dibaca pada panjang gelombang maksimum (Anonim, 1995). Absorpsi dimasukkan dalam persamaan kurva baku Glibenklamida dan didapat kadar Glibenklamida dalam cuplikan dan dicari harga Recovery.

#### **Uji Disolusi**

Uji disolusi tablet Glibenklamid dilakukan dengan menggunakan satu tablet dimasukkan ke dalam 900 ml asam klorida 0,1 N dengan suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , pengaduk yang berbentuk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Setelah proses berjalan 5, 10, 15, 25, 35, 45 menit, diambil masing-masing 5 ml larutan medium pada posisi yang telah ditentukan. Setiap kali pengambilan sampel diganti dengan volume yang sama (5,0 ml) dengan asam klorida 0,1 N, kemudian dibaca absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum (Anonim, 1989/1990).

### **Analisis Hasil**

#### **Pendekatan teoritis**

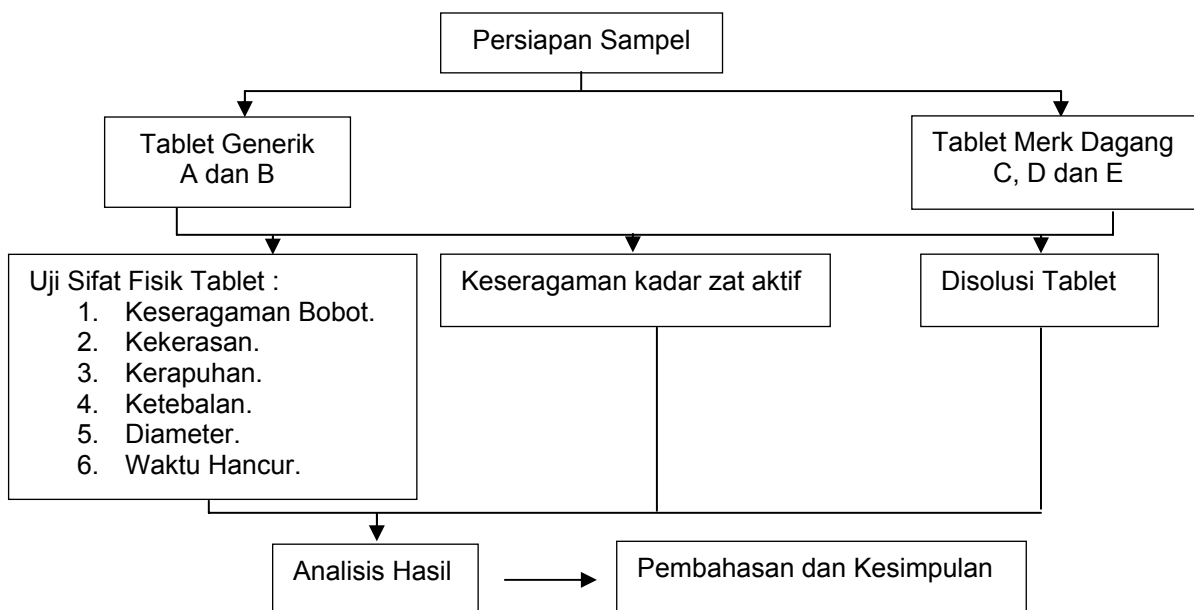
Data uji sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, ketebalan, diameter, waktu hancur), data uji disolusi dan *faktor kemiripan* ( $f_2$ ) yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan dalam kepustakaan seperti Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979), dan Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995) dan kepustakaan lain.

#### **Secara statistik**

Data dianalisis secara statistika dengan analisis varian 1 jalan (ANOVA) dengan program SPSS versi 15 dan bila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Scheffe (uji t) dengan taraf kepercayaan 95%.



### Skema Jalannya Penelitian



**Gambar 1. Skema jalannya penelitian**

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

#### Keseseragaman Bobot Tablet

Hasil percobaan menunjukkan bahwa produk generik A, B dan produk merk dagang C yang mempunyai bobot antara 150mg–300mg dimana untuk bobot tablet tersebut penyimpangan bobot menunjukkan tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A yaitu 7,5% dan tidak ada satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan dalam kolom B yaitu 15%. Produk merk dagang D dan E mempunyai bobot antara 26mg–150mg dimana untuk bobot tablet tersebut penyimpangan bobot menunjukkan tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A yaitu 10% dan tidak ada satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan dalam kolom B yaitu 20%, berarti semua produk memiliki bobot tablet yang seragam, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua produk baik produk generik maupun merk dagang mempunyai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III.

Hasil perhitungan dari semua data yang diperoleh semua produk obat mempunyai harga koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa produk generik dan merk dagang pada setiap produk mempunyai bobot yang baik. Produk generik A mempunyai nilai CV yang paling kecil, yang berarti bahwa produk tersebut memiliki keseragaman bobot yang paling baik. Jadi dapat disimpulkan bahwa kelima produk obat tersebut memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet yang baik. Perbedaan bobot tablet antara produk merk dagang dengan produk generik karena setiap perusahaan mempunyai formula yang berbeda-beda, seperti bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, dan bahan pelicin.

**Tabel 1. Keseragaman bobot tablet glibenklamid**

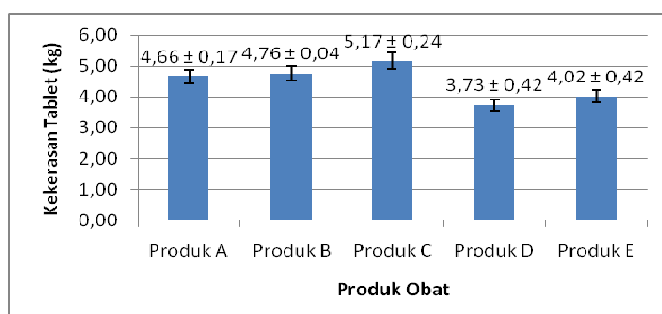
No	A (7,5%) dan B (15%)						A (10%) dan B (20%)			
	Produk A		Produk B		Produk C		Produk D		Produk E	
	Bbt tab (mg)	%	Bbt tab (mg)	%	Bbt tab (mg)	%	Bbt tab (mg)	%	Bbt tab (mg)	%
1.	200,0	2,10	171,2	0,34	160,0	0,42	85,7	0,61	124,3	0,06
2.	204,1	0,09	170,9	0,17	160,8	0,08	87,1	1,01	124,1	0,22
3.	201,5	1,36	170,5	0,07	161,5	0,52	84,3	2,23	123,5	0,70
4.	204,2	0,04	170,2	0,24	161,0	0,21	86,0	0,26	122,0	1,91
5.	207,0	1,33	170,4	0,13	161,0	0,21	87,2	1,13	124,0	0,30
6.	210,3	2,95	170,1	0,30	161,6	0,58	86,2	0,03	127,2	2,28
7.	205,5	0,60	170,3	0,18	161,9	0,77	86,1	0,14	123,3	0,86
8.	203,0	0,63	170,9	0,17	160,7	0,02	87,0	0,90	124,1	0,22
9.	203,2	0,53	170,1	0,30	160,7	0,02	86,0	0,26	128,0	2,92
10.	203,2	0,53	170,4	0,13	160,6	0,04	87,4	1,36	121,7	2,15
11.	200,4	1,90	170,8	0,11	160,0	0,42	86,6	0,43	125,1	0,59
12.	204,1	0,09	170,6	0,01	160,0	0,42	85,5	0,84	125,3	0,75
13.	204,3	0,01	171,2	0,34	160,0	0,42	87,1	1,01	124,6	0,18
14.	202,0	1,12	170,3	0,18	161,5	0,52	86,3	0,09	124,4	0,02
15.	204,0	0,14	170,9	0,17	160,6	0,04	87,1	1,01	121,2	2,55
16.	213,6	4,56	170,4	0,13	160,3	0,23	85,2	1,19	124,3	0,06
17.	203,3	0,48	171,1	0,28	160,5	0,11	86,0	0,26	125,0	0,51
18.	200,5	1,85	171,2	0,34	160,0	0,42	86,2	0,03	125,2	0,67
19.	209,2	2,41	170,5	0,07	160,7	0,02	85,4	0,96	124,1	0,22
20.	202,2	1,02	170,3	0,18	160,0	0,42	86,1	0,14	126,0	1,31
Rata-rata	204,28		170,62		160,6		86,23		124,37	
CV (%)	0,02		0,22		0,37		0,91		1,32	

### Kekerasan Tablet

Pada penelitian ini kedua produk generik dan ketiga produk merk dagang mempunyai kekerasan antara 3,73kg–5,17kg. Pada produk merk dagang D mempunyai kekerasan 3,73 kg, kekerasan tablet ini kurang dari 4 kg dimana kekerasan tablet yang kurang dari 4 kg masih dapat diterima asalkan kerapuhannya tidak melebihi batas yang ditetapkan, dan untuk hasil kerapuhan produk merk dagang D yaitu 0,2% kurang dari 1% dari nilai yang ditetapkan, berarti kelima produk ini dapat diterima dalam parameter kontrol kualitas tablet karena kekerasan semua tablet bekisar 4-8 kg.

Kekerasan tablet dapat mempengaruhi kerapuhan dan waktu hancur tablet, pada umumnya semakin keras tablet maka akan semakin rendah prosentase kerapuhan dan menurunkan kecepatan disolusinya karena semakin keras tablet menunjukkan jembatan padat yang terbentuk antar partikel kuat. Kekerasan tablet ini untuk mengevaluasi pengaruh bahan pengikat, karena bahan pengikat mempengaruhi kekerasan tablet yaitu semakin baik ikatan antar partikel maka tablet akan semakin kuat. Selain dipengaruhi bahan pengikat kekerasan tablet juga

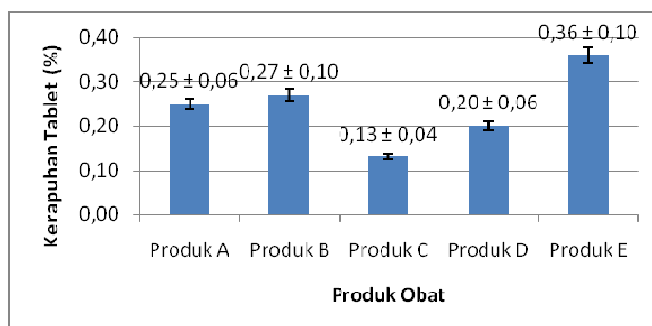
dipengaruhi tekanan kompresi, semakin besar tekanan kompresi yang diberikan saat penabletan maka akan meningkatkan kekerasan tablet. Meskipun dalam pengujian ini tablet tidak membuat sendiri, tetapi hal ini dapat digunakan sebagai acuan dalam membandingkan produk merk dagang dan generik.



**Gambar 2. Histogram kekerasan tablet glibenklamid generik dan merk dagang**

### Kerapuhan Tablet

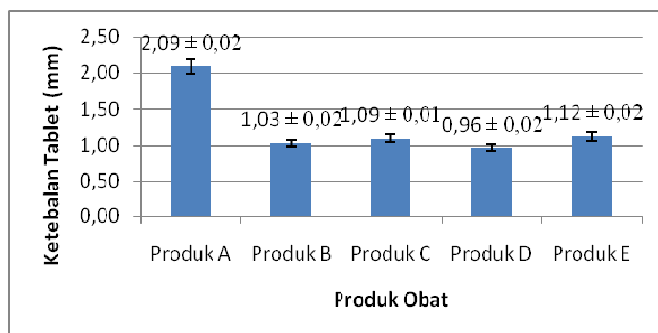
Hasil uji kerapuhan tablet glibenklamida menunjukkan bahwa produk generik (A, B) dan produk merk dagang (C, D dan E) memenuhi persyaratan uji kerapuhan karena hasil dari kelima produk (tabel 5) memiliki angka kerapuhan kurang dari 1%. Dari percobaan diatas dilihat bahwa pada produk merk dagang C memiliki nilai kerapuhan yang paling kecilyaitu  $0,13\% \pm 0,04$ , hal ini dikarenakan obat tersebut memiliki kekerasan yang paling besar, sehingga obat tidak mudah rapuh dan tersepih. Kekerasan dan kerapuhan tablet besar pengaruhnya pada waktu hancur tablet, dimana semakin besar nilai kekerasan dan kerapuhan tablet maka kelarutannya dalam air juga semakin lama. Semua produk tablet glibenklamida memenuhi persyaratan kerapuhan tablet yaitu kurang dari 1%.



**Gambar 3. Histogram kerapuhan tablet glibenklamid generik dan merk dagang**

### Ketebalan Tablet

Hasil uji ketebalan tablet glibenklamida pada gambar 4 menunjukkan bahwa produk generik A memiliki ketebalan yang paling besar, hal ini dikarenakan produk generik A yang memang mempunyai bentuk sediaan kaplet dibandingkan dengan produk generik B maupun produk merk dagang C, D dan E. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa ketebalan tablet mempunyai CV < 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa setiap produk baik generik maupun merk dagang memiliki ketebalan yang baik.



**Gambar 4. Histogram ketebalan tablet glibenklamid generik dan merk dagang**

#### Diameter Tablet

**Tabel 2. Diameter tablet glibenklamid generik dan merk dagang dibandingkan ketebalan tablet menurut FI Edisi III**

Produk	Diameter tablet (mm)	Ketebalan tablet (mm)	Penyimpangan dengan ketebalan tablet		CV (%)
			Tidak kurang dari 1 ½ kali (mm)	Tidak lebih dari 3 kali (mm)	
Produk A	8,40 ± 0,01	2,09 ± 0,02	2,71	6,26	0,12
Produk B	5,30 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,33	3,08	0,45
Produk C	7,95 ± 0,02	1,09 ± 0,01	1,42	3,28	0,21
Produk D	4,12 ± 0,02	0,96 ± 0,02	1,25	2,89	0,36
Produk E	5,22 ± 0,02	1,12 ± 0,02	1,46	3,37	0,31

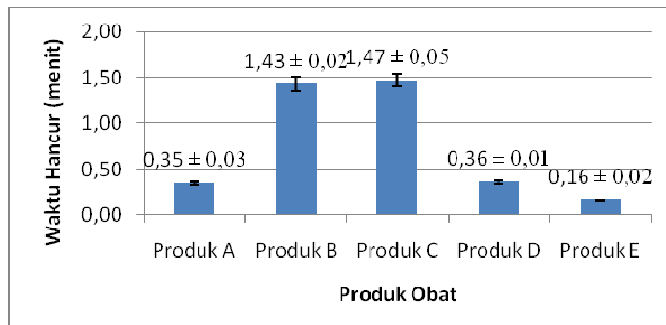
Setelah dibandingkan dengan ketebalan tablet, ternyata kelima produk obat memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III yaitu semua produk hasil diameter tabletnya tidak kurang dari 1½ kali tebal tablet namun semua produk hasil melebihi dari 3 kali tebal tablet, seperti yang terlihat dalam tabel 2. Produk merk dagang D memiliki ketebalan dan diameter yang paling kecil karena dari bobot tabletnya pun terlihat paling kecil. Dari data terlihat bahwa diameter tablet mempunyai persyaratan keseragaman CV kurang dari 5% sehingga dapat dikatakan bahwa setiap produk baik generik maupun merk dagang memiliki diameter tablet yang seragam.

#### Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur dapat mempengaruhi disolusi, yaitu disolusi akan meningkat bila tablet dapat segera hancur menjadi partikel penyusunnya karena tahap pertama untuk tablet agar dapat terdisolusi segera adalah tablet harus hancur. Menurut Farmakope Indonesia edisi III, waktu hancur tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit, tetapi hasil uji waktu hancur yang baik tidak menjamin bahwa disolusi tablet juga akan baik, karena waktu hancur bukan suatu ukuran disolusi.

Hasil uji waktu hancur tablet dari kedua produk generik (A, B) dan ketiga produk merk dagang (C, D dan E) telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III. Dapat diketahui bahwa produk merk dagang C mempunyai waktu hancur yang paling lama yaitu 1,47 menit. Waktu hancur sangat dipengaruhi oleh kekerasan dan kerapuhan tablet. Pada percobaan dapat dilihat bahwa produk merk dagang C mempunyai kekerasan yang paling tinggi sehingga mempunyai

waktu hancur yang paling lama. Semakin lama waktu hancur suatu tablet maka pelepasan obatnya juga semakin lama dan kecepatan absorpsinya akan semakin rendah. Dari data terlihat bahwa waktu hancur produk merk dagang E adalah yang paling cepat, hal ini dikarenakan produk merk dagang E memiliki kekerasan yang rendah dan kerapuhan yang cukup tinggi sehingga produk tersebut akan cepat larut dalam air.



**Gambar 5. Histogram waktu hancur tablet glibenklamid generik dan merk dagang**

### **Uji Keseragaman Kadar dan Uji Disolusi Tablet Glibenklamid**

#### **Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Glibenklamida**

Glibenklamida mempunyai gugus kromofor yaitu alkana, amida dan alkil halida yang dapat menyerap sinar UV sehingga dapat ditetapkan dengan spektrofotometri UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum glibenklamida menggunakan medium asam klorida metanol 0,1 N. Panjang gelombang serapan maksimum digunakan untuk menentukan kadar kandungan zat aktif dan kadar disolusi tablet glibenklamida. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum glibenklamida dilakukan secara scanning pada panjang gelombang 260–310 nm.

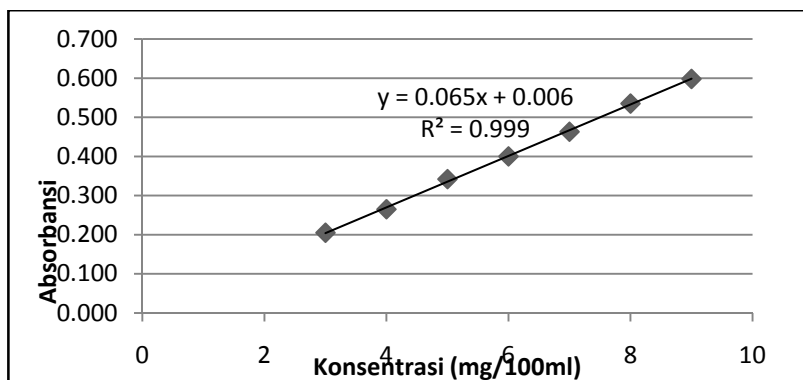
Hasil *scanning* diperoleh panjang gelombang serapan maksimum adalah 300 nm. Pengukuran panjang gelombang maksimum bertujuan untuk meningkatkan kepekaan, karena pada panjang gelombang maksimum tersebut perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar, interferensi serapan senyawa-senyawa pengganggu kecil, jika dilakukan pengukuran ulang maka kesalahan yang disebabkan oleh pemasangan ulang panjang gelombang akan kecil. Ada beberapa variabel yang dapat mempengaruhi absorbansi yaitu jenis pelarut, pH larutan, suhu, konsentrasi tinggi dan zat-zat pengganggu.

#### **Pembuatan Kurva Baku Glibenklamida**

Kurva baku glibenklamida dibuat dari glibenklamida p.a yang dilarutkan dalam medium asam klorida metanol 0,1N dan dibuat beberapa seri kadar, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 300 nm. Hasil regresi linier dari plot antara konsentrasi glibenklamida dan absorbansi dilihat pada gambar 6.

Persamaan regresi linier kurva baku glibenklamida dalam asam klorida metanol 0,1 N adalah  $Y = 0,065 X + 0,006$  dan nilai  $r^2 = 0,999$ . Dilihat dari nilai  $r^2$ -nya, kurva baku ini di atas mempunyai korelasi yang linier karena  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel pada  $n = 7$  ( $0,999 > 0,707$ ), dengan demikian Hukum Lambert - Beer terpenuhi bahwa absorbansi berbanding lurus dengan

tebal dan kadar larutan (Skoog, 1985) sehingga dapat digunakan untuk menetapkan kadar glibenklamida dalam tablet dan jumlah zat yang terdisolusi.



**Gambar 6. Kurva baku glibenklamid dalam asam klorida metanol 0,1 N**

#### Uji keseragaman kadar tablet glibenklamid

Penetapan kadar dilakukan untuk menghitung kadar terdisolusi tablet pada setiap produk, agar nilai persentase kelarutan sesuai dengan jumlah zat aktif yang terkandung. Penentuan kadar dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang serapan maksimum 300 nm, dengan persamaan kurva baku  $Y = 0,065 X + 0,006$ .

Perhitungan dari data yang diperoleh, semua produk obat baik generik maupun merk dagang mempunyai koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa produk generik dan merk dagang pada setiap produk mempunyai kadar zat aktif yang seragam.

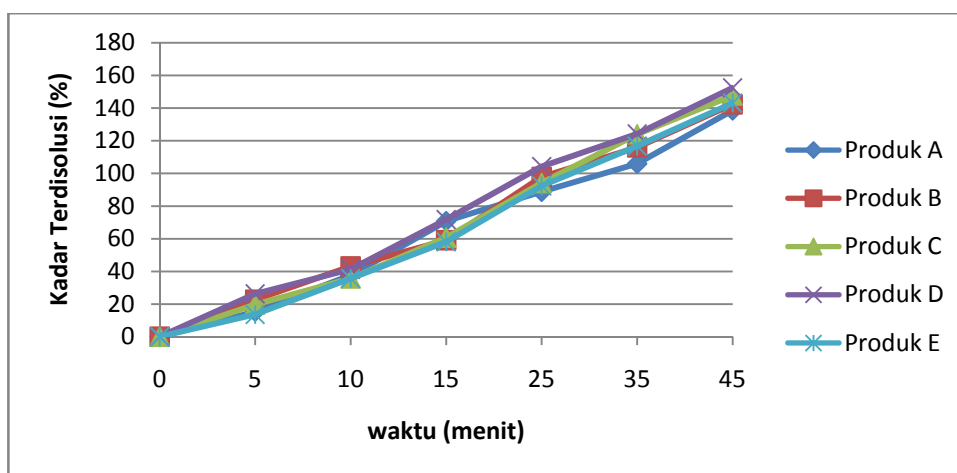
**Tabel 3. Kadar zat aktif glibenklamid dalam tablet glibenklamid**

Pemeriksaan	Produk generik		Produk merk dagang		
	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D	Produk E
Kadar zat aktif (mg)	4,93 ± 0,08	4,99 ± 0,12	4,91 ± 0,08	4,96 ± 0,08	4,97 ± 0,09
CV	1,62	2,40	1,63	1,61	1,81

#### Uji Disolusi Tablet Glibenklamid

##### Profil disolusi.

Uji ini dimaksudkan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang terdapat pada masing-masing monografi untuk sediaan tablet. Hasil uji disolusi tablet glibenklamid dinyatakan dalam persen (%). Banyaknya glibenklamid terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara jumlah kadar terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu seperti yang Uji ini dimaksudkan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang terdapat pada masing-masing monografi untuk sediaan tablet. Hasil uji disolusi tablet glibenklamid dinyatakan dalam persen (%). Banyaknya glibenklamid terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara jumlah kadar terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu seperti yang terlihat pada gambar 7.



**Gambar 7. Kurva kadar terdisolusi (%) tablet glibenklamid terhadap waktu (menit).**

Dilihat pada gambar7 bahwa pada menit ke-5 tablet glibenklamid telah melepaskan zat aktifnya sedikit demi sedikit. Produk merk dagang E nilai terdisolusi paling rendah yaitu 13,59% dan untuk produk generik A yaitu 15,40%, produk generik B yaitu 22,65%, produk merk dagang C yaitu 19,73% dan produk merk dagang D yaitu 26,27%.

Berdasarkan hasil penelitian seperti pada gambar, dapat dilihat bahwa setiap produk obat memiliki profil disolusi yang hampir sama dari menit ke-5 sampai menit ke-45, meskipun nilainya berbeda. Perbedaan jumlah kadar terdisolusi (%) tiap tablet disebabkan karena tiap perusahaan mempunyai formula dan proses fabrikasi yang berbeda sehingga mempengaruhi nilai disolusi pada tiap produk.

#### Nilai $Q_{45}$

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui profil proses melarutnya suatu obat. Hasil uji disolusi tablet glibenklamida dinyatakan dalam %. Disolusi tablet glibenklamida dapat dikatakan baik jika kadar  $Q_{45}$ , yaitu kadar terdisolusi pada menit ke-45 tidak kurang dari 75 %.

Dari data yang dapat dilihat hasil  $Q_{45}$  pada tabel 4, bahwa dari masing-masing tablet glibenklamida generik maupun merk dagang telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan British Pharmacopoeia (Anonim, 1999) bahwa dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang 75% ( $Q$ ) glibenklamida dari jumlah yang tertera pada etiket. Semua obat baik produk generik maupun produk merk dagang pada waktu 45 menit ternyata telah melepaskan obatnya lebih dari 80%. Hal ini berarti bahwa tablet glibenklamida baik generik maupun produk merk dagang dalam waktu 45 menit mampu memberikan ketersediaan farmasetik yang cukup tinggi sehingga obat akan diabsorpsi cukup banyak dan dapat menghasilkan efek terapeutik yang maksimal.

**Tabel 4. Nilai  $Q_{45}$  tablet glibenklamid**

Pemeriksaan	Produk generik		Produk merk dagang		
	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D	Produk E
$Q_{45}$ (%)	$139,70 \pm 16,04$	$143,47 \pm 18,76$	$154,56 \pm 12,37$	$153,68 \pm 12,13$	$144,26 \pm 10,20$

#### **Dissolution Efficiency**

Uji kecepatan disolusi yang dilakukan dalam penelitian ini didasarkan pada asumsi bahwa proses disolusi terjadi pada seluruh permukaan tablet yang berada dalam tablet disolusi.

Efek pengadukan terjadi secara merata disetiap titik medium disolusi dalam wadah dengan menempatkan pengaduk ditengah-tengah wadah, sehingga tablet selalu kontak dengan medium disolusi. Selama proses disolusi berlangsung tablet akan mengalami proses pelarutan. Apabila terjadi kontak dengan medium disolusi dan adanya gerakan medium, disolusi terjadi berangsur-angsur secara kontinyu sampai bentuk padatan dari obat terlarut sempurna. *Dissolution efficiency* (DE) merupakan parameter yang menggambarkan kemampuan pelepasan obat dari suatu sediaan pada rentang waktu tertentu. Harga ini merupakan perbandingan luas daerah dibawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai waktu terhadap 100% jumlah obat terdisolusi secara teoritis.

Waktu yang digunakan untuk pengamatan laju disolusi selama 45 menit karena dalam waktu tersebut diperkirakan zat aktif dalam tablet sudah terlarut lebih dari 75%. Harga  $DE_{45}$  menunjukkan kemampuan pelepasan obat selama 45 menit secara kumulatif. Nilai *dissolution efficiency* tablet glibenklamida dinyatakan dalam %.

Hasil percobaan diperoleh harga *dissolution efficiency* dalam waktu 45 menit ( $DE_{45}$ ) dapat dilihat pada tabel 5, bahwa semua produk generik dan produk merk dagang pada waktu 45 menit zat aktif dalam tablet sudah terlarut lebih dari 75%.

**Tabel 5. Nilai  $DE_{45}$  tablet glibenklamid**

Pemeriksaan	Produk Generik		Produk Merk Dagang		
	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D	Produk E
$DE_{45}$ (%)	77,40 $\pm$ 6,51	81,23 $\pm$ 4,87	87,18 $\pm$ 5,38	88,06 $\pm$ 3,43	78,43 $\pm$ 6,87

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk  $DE_{45}$  menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dengan signifikasi dua sisi  $p > 0,05$  yaitu 0,757, dilanjutkan dengan uji Anava satu jalan diperoleh F hitung yaitu 4,724 dengan signifikasi  $p < 0,05$  yaitu 0,006. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara produk generik (A, B) dan produk merk dagang (C, D dan E). Perbedaan tersebut dapat dilihat pada uji t (LSD) bahwa antara produk generik A berbeda nyata dengan produk merk dagang D, produk generik B berbeda nyata dengan produk merk dagang D, produk merk dagang C berbeda nyata dengan produk merk dagang E dan produk merk dagang D berbeda nyata dengan produk merk dagang E. Produk generik A tidak berbeda nyata dengan produk generik B dan produk merk dagang E. produk generik B tidak berbeda nyata dengan produk merk dagang C dan E. Produk merk dagang C tidak berbeda nyata dengan produk merk dagang D.

**Tabel 6. Hasil uji t (LSD)  $DE_{45}$  tablet glibenklamid**

Produk	Signifikan	Keterangan
A – B	0,243	Tidak signifikan
A – C	0,005	Signifikan
A – D	0,003	Signifikan
A – E	0,749	Tidak signifikan
B – C	0,075	Tidak signifikan
B – D	0,043	Signifikan
B – E	0,392	Tidak signifikan
C – D	0,786	Tidak signifikan
C – E	0,011	Signifikan
D – E	0,006	Signifikan



### Disolusi Terbanding

Hasil uji disolusi terbanding dimana produk merk dagang D sebagai inovator. Produk obat inovator merupakan produk obat yang mengandung bahan aktif yang pertama kali ditemukan dan dikembangkan oleh pabrik yang memproduksinya sebagai obat setelah mengalami serangkaian pengujian, termasuk pengujian Bioavailabilitas.

Syarat faktor kemiripan ( $f_2$ ) adalah 50 yaitu (50-100) ini menunjukkan kesamaan/ekivalensi ke-2 kurva yang berarti kemiripan profil disolusi ke-2 produk. Dilihat pada tabel 7, bahwa hasil penelitian menunjukkan bahwa produk generik A, produk generik B, produk merk dagang C dan produk merk dagang E dapat dikatakan bahwa profil disolusi ke empat produk tersebut memiliki kemiripan dengan produk merk dagang D sebagai inovator. Harga  $f_2 = 100$  menunjukkan tidak ada perbedaan antara kedua profil disolusi, makin kecil harga  $f_2$  menunjukkan makin besar perbedaan antara kedua profil disolusi tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa untuk semua produk obat yang berasal dari pabrik yang berbeda memiliki kemiripan dalam hal profil disolusinya. Hal tersebut membuktikan bahwa kontrol kualitas dari masing-masing pabrik yang merupakan produsen dari masing-masing produk obat baik generik maupun merk dagang adalah baik karena dapat menghasilkan produk obat generik dengan produk obat merk dagang yang mirip.

**Tabel 7. Hasil uji disolusi terbanding**

Faktor kemiripan	Produk			
	D – A	D – B	D – C	D – E
$f_2$	52,32	57,00	57,97	50,96

### KESIMPULAN

1. Mutu fisik tablet glibenklamida pada produk generik dan merk dagang meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, ketebalan, diameter, waktu hancur tablet telah memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III, Farmakope Indonesia edisi IV dan menghasilkan mutu fisik tablet yang baik.
2. Tablet glibenklamid generik memperlihatkan profil disolusi yang mirip dengan tablet glibenklamid merk dagang, yaitu produk generik A (76,18%), produk generik B (80,15%), produk merk dagang C (80,30%), produk merk dagang D (86,71%), produk merk dagang E (76,59%).
3. Nilai  $Q_{45}$  untuk semua produk bahwa pada menit ke-45 zat aktifnya telah melarut lebih dari 75% yaitu produk generik A, generik B, produk merk dagang C, merk dagang D dan merk dagang E masing-masing adalah 139,70%, 143,47%, 154,56%, 153,68% dan 144,26%.
4. Nilai faktor kemiripan ( $f_2$ ) untuk produk generik A, produk generik B, produk merk dagang C dan produk merk dagang E sebagai produk uji mempunyai kemiripan dengan produk merk dagang D sebagai inovator dengan harga  $f_2$  (50-100). Nilai produk D – A (52,32), produk D – B (57,00), produk D – C (57,97) dan produk D – E (50,96). Harga  $f_2 = 100$  menunjukkan tidak ada perbedaan antara kedua profil disolusi, makin kecil harga  $f_2$  menunjukkan makin besar perbedaan antara kedua profil disolusi tersebut.

## SARAN

Perlu dilakukan sosialisasi yang lebih luas kepada masyarakat bahwa mutu tablet glibenklamida generik setara dengan produk merk dagang.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. T.N Saifullah S, M.Si., Apt, selaku Pembimbing Utama dan Bapak Suprpto, S.Si., Apt, selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan banyak waktu dan membantu penulis dengan penuh kesabaran, keikhlasan hingga terselesaikannya skripsi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 6 -7, 741 – 742.
- Anonim, 1989, Obat Generik Meringankan Beban Pasien, *Variasi Farmasi*, No.89. 20 – 24.
- Anonim, 1989/1990, Pusat Pemeriksaan Obat dan Makanan, *Metode Analisis*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta. 82 – 83.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 410 – 411, 1213.
- Anonim, 1999, *British Pharmacopoeia*, London Her Majesty's Stationery Office, Cambridge. 699.
- Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 268.
- Anonim, 2008, *Biopharmaceutics Classification System*, (online), (<http://www.wikipedia.org>, diakses 1 September 2008).
- Anwar, S., 2010, *Obat Generik Lebih Murah daripada Merk Dagang*, (online), (<http://www.gudono.com>, diakses 27 Juni 2012).
- Idris, F., dan Widjajarta, M., 2006, *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*, (online), (<http://www.medicastore.com>, diakses 11 April 2008).
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3<sup>th</sup>, Burgess Publishing Company, Minneapolis. 76–82.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Tjay, H.T., dan Rahardjo, K., 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi V, PT.Gramedia, Jakarta. 707.